

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micafungina Xellia 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de micafungina (como sal sódica).

Tras su reconstitución, cada mililitro contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica).

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por cada 50 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo blanco compacto

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Micafungina Xellia está indicado para:

Adultos, adolescentes $\geq$ 16 años y pacientes de edad avanzada:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que el tratamiento intravenoso es adecuado.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro (μl)) durante 10 días o más.

Niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro (μl)) durante 10 días o más.

La decisión sobre el uso de Micafungina Xellia debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Micafungina Xellia debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales/nacionales sobre el uso adecuado de antifúngicos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Micafungina Xellia debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Posología

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) se deben obtener antes de iniciar el tratamiento, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causante/s. El tratamiento se puede instaurar antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez estén disponibles estos resultados, se debe ajustar el tratamiento antifúngico según corresponda.

La pauta posológica de micafungina depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

Uso en pacientes adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada

<u>Indicación</u>		
	Peso > 40 kg	Peso $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por cándida	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen $\leq$ 40 kg.

Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: la duración del tratamiento para la infección por cándida debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Candidiasis esofágica: micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por cándida: micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Uso en niños ≥ 4 meses de edad hasta adolescentes < 16 años

<u>Indicación</u>		
	Peso > 40 kg	Peso $\leq$ 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*

Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día
---	-----------	-------------

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen $\leq$ 40 kg.

Uso en niños (neonatos incluidos) < 4 meses de edad

<u>Indicación</u>	
Tratamiento de la candidiasis invasiva	4 - 10 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	2 mg/kg/día

*La dosis de 4 mg/kg de micafungina en niños menores de 4 meses de edad se aproxima a la exposición al fármaco alcanzada en adultos que reciben 100 mg/día para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Si se sospecha una infección del sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar una dosis mayor (por ejemplo, 10 mg/kg) debido a la penetración dependiente de la dosis de micafungina en el SNC (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: la duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección. Profilaxis de las infecciones por *Candida*: micafungina debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Micafungina Xellia en pacientes menores de 2 años es limitada.

Deterioro hepático

No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver sección 5.2). En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de micafungina en pacientes con deterioro hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4 y 5.2).

Deterioro renal

No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido adecuadamente la seguridad y eficacia de las dosis de 4 y 10 mg/kg en niños menores de 4 meses de edad (neonatos incluidos) para el tratamiento de la candidiasis invasiva con afectación del SNC. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez pueden producir reacciones mediadas por histamina con más frecuencia. Para consultar las instrucciones para la reconstitución, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras equinocandinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos:

En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior, se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encuentra aproximadamente en el intervalo de exposición clínica. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Hay que vigilar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la posible formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo según una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, especialmente en los pacientes con deterioro de la función hepática grave o insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defectos enzimáticos congénitos, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.

El tratamiento con micafungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (aumento de ALT, AST o bilirrubina total > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado disfunciones hepáticas más graves, hepatitis o insuficiencia hepática con casos mortales.

Los pacientes pediátricos menores de un año tienen mayor probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8).

Reacciones anafilácticas

Durante la administración de micafungina pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido un shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micafungina y administrarse el tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. Si los pacientes presentan erupción, deben vigilarse de cerca, y si las lesiones progresan, debe suspenderse el tratamiento con micafungina.

Hemólisis

Se han notificado casos raros de hemólisis, incluida hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micafungina. Los pacientes con pruebas clínicas o analíticas de hemólisis durante el tratamiento con micafungina deben vigilarse cuidadosamente para detectar cualquier empeoramiento de estas afecciones y evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micafungina.

Efectos renales

Micafungina puede causar problemas renales, fallo renal y prueba de función renal anormal. Los pacientes deben vigilarse de cerca para detectar cualquier empeoramiento de la función renal.

Interacciones con otros medicamentos

La administración concomitante de micafungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha vigilancia de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5).

En los pacientes tratados con sirolimús, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina se debe supervisar la toxicidad de sirolimús, nifedipino o itraconazol y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Población pediátrica

La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por cada 50 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Micafungina tiene un bajo potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micafungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimús, prednisolona, sirolimús, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micafungina. No se precisan ajustes de la dosis de micafungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimús y nifedipino aumentó ligeramente en presencia de micafungina (22 %, 21 % y 18 %, respectivamente).

La administración concomitante de micafungina y anfotericina B desoxicolato se asoció a un aumento del 30 % de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Dado que esto puede tener importancia clínica, esta administración concomitante debe utilizarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha vigilancia de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4).

En los pacientes tratados con sirolimús, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina se debe supervisar la toxicidad de sirolimús, nifedipino o itraconazol y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de micafungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales se observó que micafungina atraviesa la barrera placentaria y se observó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Micafungina Xellia no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna. Se debe decidir si continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con Micafungina Xellia tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Micafungina Xellia para la madre.

Fertilidad

En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular (ver sección 5.3). Micafungina puede afectar a la fertilidad masculina en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de micafungina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de mareo durante el tratamiento con micafungina (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basado en la experiencia en ensayos clínicos, en total, el 32,2 % de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8 %), fosfatasa alcalina en sangre aumentada (2,7 %), flebitis (2,5 %, principalmente en pacientes con infección por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5 %) y aspartato aminotransferasa elevada (2,3 %).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas en función del sistema de clasificación de órganos y de acuerdo con el término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico		reacción anafiláctica/anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		shock anafiláctico y anafilactoide (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos		hiperhidrosis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio, ansiedad, confusión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, disgeusia		
Trastornos cardíacos		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
Trastornos vasculares	flebitis	hipotensión, hipertensión, rubefacción		shock

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
Trastornos hepato biliares	fosfatasa alcalina en sangre aumentada, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada (incluyendo hiperbilirrubinemia), prueba de función hepática anormal	insuficiencia hepática (ver sección 4.4), gamma glutamiltransferasa elevada, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema	urticaria, prurito, eritema		erupción cutánea tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		creatinina en sangre elevada, urea en sangre elevada, empeoramiento del fallo renal		deterioro renal (ver sección 4.4), fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, escalofríos	trombosis en la zona de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en la zona de inyección, edema periférico		
Exploraciones complementarias		lactatodehidrogenasa en sangre elevada		

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Posibles síntomas de tipo alérgico

En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como erupción y escalofríos. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada y no limitaron el tratamiento. Durante el tratamiento con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias malignas), que requerían varios medicamentos concomitantes, se notificaron reacciones graves poco frecuentes (p. ej., reacción anafilácticoide 0,2 %, 6/3028).

Reacciones adversas hepáticas

La incidencia global de reacciones adversas hepáticas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6 % (260/3.028). La mayoría de las reacciones adversas hepáticas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron fosfatasa alcalina (FA) aumentada (2,7 %), AST elevada (2,3 %), ALT elevada (2,0 %), bilirrubina en sangre (1,6 %) y prueba de función hepática anormal (1,5 %). Algunos pacientes (1,1 %; 0,4 % graves) interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento.

Población pediátrica

La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALT, AST y FA que los pacientes pediátricos más mayores (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades subyacentes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos más mayores observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, el porcentaje de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces mayor al de los pacientes adultos (40,2 % y 7,3 % de niños y adultos, respectivamente), al igual que el de TCPH alogénicos (29,4 % y 13,4 % respectivamente) y tumores hematológicos (29,1 % y 8,7 %, respectivamente).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

frecuentes trombocitopenia

Trastornos cardíacos

frecuentes taquicardia

Trastornos vasculares

frecuentes hipertensión, hipotensión

Trastornos hepatobiliares

frecuentes hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

Trastornos renales y urinarios

frecuentes

fallo renal agudo, urea en sangre elevada

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. En un caso espontáneo, se notificó la administración de una dosis de 16 mg/kg/día en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada.

No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX05.

Mecanismo de acción

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3- β -D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. 1,3- β -D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de los filamentos de las especies de *Aspergillus*.

Relación FC-FD

En los modelos animales de candidiasis, se observó una correlación entre la exposición a micafungina dividida por la CMI (AUC/CMI) y la eficacia definida como el cociente necesario para inhibir el crecimiento fúngico progresivo. En estos modelos, se necesitó un cociente de ~2.400 y ~1.300 para *C. albicans* y *C. glabrata*, respectivamente. Estos cocientes se alcanzan para la distribución de *Candida* spp. de tipo natural en la dosis terapéutica recomendada de Micafungina Xellia.

Mecanismos de resistencia

Al igual que ocurre con todos los antimicrobianos, se han notificado casos de sensibilidad reducida y resistencia y no deben descartarse resistencias cruzadas con otras equinocandinas. La sensibilidad reducida a las equinocandinas se ha asociado a mutaciones en los genes *Fks1* y *Fks2* codificantes para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

Puntos de corte

Puntos de corte establecidos por el EUCAST

Especies de <i>Cándida</i>	Puntos de corte de CMI	
	≤ S (Sensible)	> R (Resistente)
<i>Cándida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Cándida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Cándida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Cándida tropicalis</i> ¹	Datos insuficientes	
<i>Cándida krusei</i> ¹	Datos insuficientes	
<i>Cándida guilliermondii</i> ¹	Datos insuficientes	
Otras <i>Candida spp.</i>	Datos insuficientes	

¹ Las CMI para *C. tropicalis* son 1-2 diluciones más altas que para *C. albicans* y *C. glabrata*. El éxito del estudio clínico fue numéricamente y ligeramente inferior para *C. tropicalis* que para *C. albicans* en ambas dosis (100 y 150 mg al día). Sin embargo, la diferencia no fue significativa y se desconoce si se traduce en una diferencia clínica relevante. Las CMI para *C. krusei* son aproximadamente 3 diluciones más altas que aquellas para *C. albicans* y, del mismo modo, aquellas para *C. guilliermondii* son aproximadamente 8 diluciones más altas. Además, solo un pequeño número de casos implicaron estas especies en los ensayos clínicos. Esto significa que no hay pruebas suficientes para indicar si la población natural de estos patógenos se puede considerar sensible a micafungina.

Información obtenida a partir de ensayos clínicos

Candidemia y candidiasis invasiva: micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) fue igual de eficaz y mejor tolerada que la anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis invasiva en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional y de no inferioridad.

Micafungina y la anfotericina B liposomal se administraron durante una mediana de duración de 15 días (intervalo de 4 a 42 días en adultos; de 12 a 42 días en niños).

La no inferioridad se demostró para los pacientes adultos y se obtuvieron resultados similares para las subpoblaciones pediátricas (neonatos y prematuros incluidos). Los resultados de eficacia fueron consecuentes, con independencia de las especies de cándidas infecciosas, del lugar original de la infección y del estado de la neutropenia (ver la Tabla). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa de filtración glomerular estimada durante el tratamiento ($p < 0,001$) y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión ($p = 0,001$) que la anfotericina B liposomal.

Éxito global del tratamiento en el grupo de tratamiento por protocolo, estudio de candidiasis invasiva

	Micafungina		Anfotericina B liposomal		% de diferencia [IC del 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacientes adultos					
Éxito global del tratamiento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Éxito global del tratamiento respecto al estado de la neutropenia					
Neutropenia al inicio	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Sin neutropenia al inicio	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pacientes pediátricos					
Éxito global del tratamiento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 años de edad	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 días a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 años de edad	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Éxito global del tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de cándida					
Cándida albicans	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Especies diferentes a albicans ¶: todas	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
C. tropicalis	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
C. parapsilosis	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
C. glabrata	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
C. krusei	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Tasa de micafungina menos tasa de anfotericina B liposomal e intervalo de confianza bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de éxito global basados en una aproximación normal con una muestra grande.

‡ Ajustado para el estado de la neutropenia; criterio de valoración principal.

§ La población pediátrica no se incluyó en la prueba de no inferioridad.

¶ La eficacia clínica también se observó (< 5 pacientes) en las siguientes especies de *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* y *C. dubliniensis*.

Candidiasis esofágica: en un estudio aleatorizado y doble ciego de micafungina frente a fluconazol en el tratamiento de primera línea de la candidiasis esofágica, 518 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 días y la mediana de la dosis media diaria fue de 150 mg para micafungina ($N = 260$) y de 200 mg para fluconazol ($N = 258$). El grado endoscópico observado al final del tratamiento fue 0 (cura endoscópica) para el 87,7 % (228/260) y el 88,0 % (227/258) de los pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente (IC del 95 % para una diferencia: [-5,9 %; 5,3 %]). El límite inferior del IC del 95 % estaba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10 %, lo que demostraba no inferioridad. La naturaleza y la incidencia de los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Profilaxis: micafungina fue más eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en una población de pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica sistémica (pacientes sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas [TCPH] en un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico).

El éxito del tratamiento se definió como la ausencia hasta el final del tratamiento de infección fúngica sistémica, ya sea demostrada, probable o sospechosa, y la ausencia hasta el final del estudio de infección fúngica sistémica demostrada o probable. La mayoría de los pacientes (97 %, $N = 882$) tenían neutropenia

al inicio (< 200 neutrófilos/microlitro (μl)). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días. Se fijó una dosis diaria de 50 mg (1,0 mg/kg) para micafungina y de 400 mg (8 mg/kg) para fluconazol. El periodo medio de tratamiento fue de 19 días para micafungina y de 18 días para fluconazol en la población adulta ($N = 798$) y de 23 días para los dos grupos de tratamiento en la población pediátrica ($N = 84$).

La tasa de éxito del tratamiento fue estadística y significativamente superior para micafungina que para fluconazol (1,6 % frente a 2,4 % de infecciones intercurrentes). Se observaron infecciones intercurrentes por *Aspergillus* en 1 frente a 7 pacientes y se observaron infecciones intercurrentes por *Candida* demostradas o probables en 4 frente a 2 pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente. Otras infecciones intercurrentes fueron causadas por *Fusarium* (1 y 2 pacientes, respectivamente) y *Zygomycetes* (1 y 0 pacientes, respectivamente). La naturaleza y la incidencia de las reacciones adversas fueron similares entre los grupos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética es lineal en todo el intervalo de dosis diarias de 12,5 mg a 200 mg y de 3 mg/kg a 8 mg/kg. No existen pruebas de acumulación sistémica con la administración repetida y el estado estacionario se alcanza normalmente en 4 o 5 días.

Distribución

Tras la administración intravenosa, las concentraciones de micafungina muestran un descenso biexponencial. El medicamento se distribuye rápidamente en los tejidos.

En la circulación sistémica, micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas ($> 99\%$), principalmente a la albúmina. La unión a la albúmina es independiente de la concentración de micafungina (10 - 100 microgramos (μg)/ml).

El volumen de distribución en el estado estacionario (V_d) fue aproximadamente de 18 a 19 litros.

Biotransformación

La micafungina no modificada es el compuesto principal en la circulación sistémica. Se ha demostrado que micafungina se metaboliza en varios compuestos; se han detectado los compuestos M-1 (forma catecol), M-2 (forma metoxi de M1) y M-5 (hidroxilación en la cadena lateral) de micafungina en la circulación sistémica. La exposición a estos metabolitos es baja y estos no contribuyen a la eficacia global de micafungina.

Aunque micafungina es un sustrato del citocromo CYP3A *in vitro*, la hidroxilación por CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina *in vivo*.

Eliminación y excreción

La semivida terminal media es aproximadamente de 10 a 17 horas y se mantiene constante entre dosis de hasta 8 mg/kg y tras la administración única y repetida. El aclaramiento total fue de 0,15 - 0,3 ml/min/kg

en sujetos sanos y pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y repetida. Tras la administración de una única dosis intravenosa de ^{14}C -micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6 % de la radiactividad se detectó en la orina y el 71,0 % en las heces, durante 28 días. Estos datos indican que la eliminación de micafungina no es principalmente por vía renal. Los metabolitos M-1 y M-2 se detectaron en plasma únicamente en concentraciones mínimas y el metabolito M-5, el más abundante, representó un total del 6,5 % en relación con el compuesto origen.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: en los pacientes pediátricos, los valores de AUC fueron proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 0,5 - 4 mg/kg. El aclaramiento se vio afectado por el peso, con valores medios de aclaramiento ajustado por peso 1,35 veces superiores en niños pequeños (de 4 meses a 5 años de edad) y 1,14 veces superiores en pacientes pediátricos de entre 6 a 11 años de edad. Los niños mayores (12 - 16 años) presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños menores de 4 meses de edad es aproximadamente 2,6 veces superior al de los niños mayores (12 - 16 años) y 2,3 veces superior al de los adultos.

El estudio comparativo de FC/FD mostró una penetración dependiente de la dosis de micafungina en el SNC con el AUC mínimo de 170 microgramos (μg)*h/l necesario para lograr la máxima erradicación de la carga fúngica en los tejidos del SNC. El modelo FC poblacional mostró que una dosis de 10 mg/kg en niños menores de 4 meses de edad sería suficiente para alcanzar la exposición objetivo para el tratamiento de las infecciones por *Candida* del SNC.

Pacientes de edad avanzada: cuando se administró una única perfusión de 50 mg durante 1 hora, la farmacocinética de micafungina en pacientes de edad avanzada (66 - 78 años) fue similar a la de los sujetos jóvenes (20 - 24 años). No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con deterioro hepático: en un estudio realizado en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación Child-Pugh 7 - 9), ($n = 8$), la farmacocinética de micafungina no difirió significativamente de la de los sujetos sanos ($n = 8$). Por lo tanto, no se precisa realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. En un estudio realizado en pacientes con deterioro hepático grave (puntuación Child-Pugh 10 - 12), ($n = 8$), se observaron concentraciones plasmáticas más bajas de micafungina y concentraciones plasmáticas más altas del metabolito hidroxilado (M-5) en comparación con sujetos sanos ($n = 8$).

Estos datos son insuficientes para respaldar la recomendación de dosis en pacientes con deterioro hepático grave.

Pacientes con deterioro renal: el deterioro renal grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) no afectó de forma significativa a la farmacocinética de micafungina. No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal.

Sexo/Raza: el sexo y la raza (caucásica, negra y oriental) no influyeron significativamente en los parámetros farmacocinéticos de micafungina. No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis de micafungina en función del sexo o la raza.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas, el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento con micafungina. Los FAH registrados tras un tratamiento de 13 semanas o más persistieron después de un período de retirada del tratamiento de 13 semanas y evolucionaron a tumores hepatocelulares tras un periodo sin tratamiento que abarcó el ciclo de vida de las ratas. No se han realizado estudios estándar de carcinogenicidad, pero se evaluó el desarrollo de FAH en ratas hembra después de 18 y 20 meses de haber suspendido un tratamiento de 3 y 6 meses, respectivamente. En ambos estudios se observó un mayor número/incidencias de tumores hepatocelulares tras los periodos sin tratamiento de 18 y 20 meses en el grupo de dosis alta de 32 mg/kg/día y el grupo de dosis más baja (aunque no fueron estadísticamente significativos). La exposición plasmática en el presunto umbral para el desarrollo de tumores en ratas (es decir, la dosis en la que no se detectan ni FAH ni tumores hepáticos) estaba en el mismo intervalo que la exposición clínica. Se desconoce la importancia del potencial hepatocarcinogénico de micafungina en el uso terapéutico en humanos.

Los estudios toxicológicos de micafungina, tras la administración repetida de dosis intravenosas en ratas o perros, mostraron efectos adversos en el hígado, el tracto urinario, los glóbulos rojos y los órganos reproductores masculinos. Los niveles de exposición en los que no se produjeron estos efectos (NOAEL) estaban en el mismo intervalo que la exposición clínica o por debajo. Por lo tanto, la aparición de estos efectos adversos cabría esperarse en el uso clínico de micafungina en humanos.

En las pruebas estándar de farmacología de seguridad, los efectos cardiovasculares y de liberación de histamina de micafungina fueron evidentes y parecieron depender del tiempo de duración por encima del umbral. La prolongación del tiempo de perfusión, que reduce el pico de concentración en plasma, parece reducir estos efectos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los signos de hepatotoxicidad incluyeron enzimas hepáticas elevadas y cambios degenerativos de los hepatocitos, acompañados de signos de regeneración compensatoria. En perros, los efectos hepáticos observados fueron aumento de peso e hipertrofia centrilobular; no se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos.

En ratas, se observó vacuolización del epitelio renal pélvico, así como vacuolización y engrosamiento (hiperplasia) del epitelio de la vejiga en estudios de 26 semanas con dosis repetidas. En un segundo estudio de 26 semanas de duración, se observó hiperplasia de las células de transición de la vejiga urinaria en una incidencia mucho menor. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, se demostró la reversibilidad de estos hallazgos. La duración de la administración de micafungina en estos estudios con ratas (6 meses) excede la duración habitual de la administración de micafungina en pacientes humanos (ver sección 5.1).

Micafungina hemolizó la sangre de conejo *in vitro*. En ratas, se observaron signos de anemia hemolítica cuando se administraron inyecciones rápidas repetidas de micafungina en bolo. En estudios de dosis repetidas realizados en perros, no se observó anemia hemolítica.

En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, se observó una reducción del peso de los cachorros al nacer. Se produjo un aborto en los conejos con una dosis de 32 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas por vía intravenosa durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal, aumento del peso del epidídimo y una reducción del número de espermatozoides (en un 15 %); no obstante, en estudios de 13 y 26 semanas de duración, no se observaron estos cambios. En perros adultos, se observó atrofia de los túbulos seminíferos con vacuolización del epitelio seminífero y reducción del número de espermatozoides en los epidídimos tras un tratamiento prolongado (39 semanas), pero no después de 13 semanas de tratamiento. En perros jóvenes, el tratamiento de 39 semanas no indujo lesiones en los testículos ni en los epidídimos de forma dependiente de la dosis al final del tratamiento, pero tras un periodo de 13 semanas sin tratamiento, se observó un aumento dependiente de la dosis de estas lesiones en los grupos de recuperación tratados. No se observó deterioro de la fertilidad masculina o femenina en el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas.

Micafungina no resultó ser mutagénica ni clastogénica cuando se evaluó en una serie estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluido un estudio *in vitro* sobre la síntesis no programada de ADN utilizando hepatocitos de rata.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o perfundirse de forma simultánea con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial intacto (sin abrir): 3 años.

Concentrado reconstituido en el vial

No refrigerar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25 °C cuando se reconstituye con una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión.

Solución diluida para perfusión

No refrigerar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto en uso durante 96 horas a 25 °C, protegido de la luz, cuando se diluye con una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión.

Micafungina Xellia no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a su utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales intactos (sin abrir)

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 10 ml con tapón de goma de bromobutilo y tapa “flip-off”. El vial está precintado con una película protectora UV.

Tamaño del envase: cajas de 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Micafungina Xellia no debe mezclarse o perfundirse de forma simultánea con otros medicamentos excepto con los mencionados más abajo. Micafungina Xellia se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La tapa de plástico debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse de forma lenta y aséptica dentro de cada vial junto a la pared interna 5 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión (obtenidos de una frasco/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, se debe hacer todo lo posible por reducir al mínimo la cantidad de espuma generada. Debe

reconstituirse un número suficiente de viales de Micafungina Xellia para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).

3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá por completo. El concentrado debe utilizarse inmediatamente. El vial es para un solo uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente (el volumen de desplazamiento es de aprox. 0,2 ml).
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse al frasco/bolsa de perfusión del que se extrajo inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto en uso durante 96 horas a 25 °C protegido de la luz y diluido como se ha descrito anteriormente.
5. El frasco/bolsa para perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si está turbia o se ha formado precipitado.
6. El frasco/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerlo de la luz.

Preparación de la solución para perfusión

Dosis (mg)	Vial de Micafungina Xellia a utilizar (mg/vial)	Volumen de cloruro de sodio (0,9 %) o de glucosa (5 %) a añadir en cada vial	Volumen (concentración) de polvo reconstituido	Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración final
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml

Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Xellia Pharmaceuticals ApS

Dalslandsgade 11

2300 Copenhagen S

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Micafungina Xellia 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG - 84981

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10/junio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://aemps.gob.es/>.